
Sistemik Otoinflamatuvar Hastalıklar

Prof.Dr. Timur Pırıldar

Sistemik otoinflamatuvar hastalıklar (Kalıtsal periyodik ateş sendromları); tekrarlayan ateş nöbetleri ve ilişkili plevral ve/veya peritoneal inflamasyon, artrit ve çeşitli deri döküntüleri ile kendini gösteren bir grup monogenetik hastalıktır. Bu nedenle, sistemik otoinflamatuvar hastalıklar terimi, tipik olarak otoimmün hastalıklarda görülen yüksek titreli otoantikorlar veya antijene özgü T hücreleri olmaksızın, görünürde herhangi bir nedene bağlanamayan inflamasyon atakları ile ortaya çıkan tüm hastalıkları kapsamak için kullanılır. Otoimmün hastalıklar, B ve T lenfosit efektör hücreleri tarafından yürütülen adaptif bağışıklık sistemi bozuklukları iken, sistemik otoinflamatuvar hastalıklar doğuştan gelen bağışıklık sistemi bozuklukları sonucu ortaya çıkar. Otoinflamatuvar hastalıklar, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH), C-reaktif proteinin (CRP) ve serum amiloid A'nın (AA) yükselmesiyle karakterize epizodik veya kalıcı inflamasyon sergilemektedir. Bazı hastalarda zamanla tedavi edilmeyen otoinflamatuvar bozukluklar AA amiloidozuna yol açacaktır.

Yeni yeni keşfedilmekte olan ve sayısı hızla artan sistemik otoinflamatuvar hastalıklar ve bunların çeşitli klinik görünümleri nedeniyle, bu bozuklukları anlamlı bir şekilde gruplandırmak şu an için zordur.

Bazı otoinflamatuvar bozukluklar, belirgin ateşle kendini gösterir ve **kalıtsal periyodik ateş sendromları** olarak bilinir. Bunlar, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Periyodik Ateş Sendromlu Hiperimmünoglobulinemi D (HIDS)'yi içerir. Bu iki hastalık, otozomal resesif geçişlidir.

Otozomal dominant geçişli kalıtsal periyodik ateş sendromları, tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendromu (TRAPS) ve kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar veya kriyopirinopatiler (CAPS) olarak bilinen bir dizi bozukluğu içerir. En hafifinden en şiddetlisine CAPS, ailesel soğuk algınlığı otoinflamatuvar sendromunu (FCAS), Muckle-Wells sendromunu (MWS) ve neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalığı (NOMID) -kronik infantil nörolojik kutanöz ve nörolojik artiküler sendrom (CINCA) olarak da bilinir- içermektedir.

Sistemik otoinflamatuvar hastalıkların ilk tanımlanmış olanı ve en bilineni, belirgin ateşle kendini gösteren ve genetik geçişli bir hastalık olan Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) dir.

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

FMF; tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan ateş atakları (kısa süreli 1-3 gün) ve ona eşlik eden serozit, mono- veya oligoartiküler artrit veya erizipeloid döküntü ile karakterize, bazen AA amiloidozu ile komplike olan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir otoinflamatuvar hastalıktır. FMF'li hastaların çoğunda ataklar çocukluk çağında ortaya çıkar ve %90'ı 20 yaşından önce başlamış olur. FMF'nin klinik özellikleri arasında ateş, plöretik göğüs ağrısı veya şiddetli karın ağrısı ile ortaya çıkan serozit, artrit ve döküntü yer alabilir. Plevral ağrı tipik olarak tek taraflıdır, oysa karın ağrısı (steril peritonit) diğer peritonit formlarına benzer şekilde tüm batına yayılabilir veya tek

bir kadrana lokalize olabilir. FMF ile ilişkili artrit, öncelikle büyük eklemleri tutar, efüzyonu nötrofilden zengindir, genellikle erozyona ve deformiteye yol açmaz. Ayırt edici deri bulgusu, ayak bileği veya ayak sırtını kaplayan erizipeloid eritemli döküntüdür. Diğer klinik bulgular arasında tunika vaginalis testis inflamasyonuna bağlı skrotal ağrı, febril miyalji, egzersize bağlı miyalji (özellikle çocuklarda yaygın)dir. %5'e varan oranlarda Henoch-Schönlein purpurası da dahil olmak üzere çeşitli vaskülit formları ile birliktelik gösterir. FMF atakları; stres,

soğuk hava, infeksiyonlar, ağır egzersiz, menstruasyon ile tetiklenebilir. Ataklar arası dönemde, hastalar genellikle semptomsuzdur, ancak akut faz yanıtlarında sürekli bir yükseklik olabilir. Atak sıklığı haftada birden, yılda 1-2'ye kadar değişebilir.

FMF'ye, Pyrin (Yunanca "ateş" anlamına gelir) olarak adlandırılan 781 amino asitlik bir proteini kodlayan MEFV genindeki otozomal resesif mutasyonlar neden olur. Pyrin; granülositlerde, monositlerde ve dendritik hücrelerde (DC'ler) ve peritoneal, sinovyal ve dermal fibroblastlarda eksprese edilir. 50'den fazla FMF mutasyonu dökümente edilmiştir. Homozigot M694V mutasyonu; daha erken başlangıç yaşı, artrit ve artmış amiloidoz riski ile ilişkilidir.

FMF, en sık Yahudiler, Türkler, Ermeniler, Araplar ve İtalyanlar arasında görülür.

Pyrin, pro-IL-1 β molekülünü ateş ve inflamasyonun ana mediyatörü -biyolojik olarak aktif- IL-1 β 'ya dönüştüren enzim olan kaspaz-1'i aktive eder. FMF mutasyonları, kaspaz-1 ve IL-1 β 'ya bağlı inflamasyonun aktivasyonuna yol açar. Farklı mutasyonların neden olduğu inflamasyon şiddeti de farklıdır. Bu durum, FMF mutasyonlarını heterozigot olarak taşıyan hastaların %30 kadarının inflamasyon kanıtlarına neden sahip olduğunu açıklayabilir.

Günlük oral kolşisin kullanımı FMF ataklarının sıklığını, süresini ve şiddetini azaltır.

Kolşisin, ayrıca sistemik AA amiloidoz gelişimini de önler, en yaygın yan etkileri diyare ve diğer gastrointestinal (Gİ) (karın ağrısı) şikayetlerdir. Bazı hastalarda kolşisin alırken laktoz intoleransı gelişebilir. FMF için reçete edilen dozlarda, nadir de olsa kemik iliği baskılanması görülür. Kolşisin (1-1,5mg/gün) ile hastaların yaklaşık %90'ında hastalıkla ilişkili semptomlarda belirgin bir iyileşme görülür. IL-1 β inhibitörleri olan anakinra ve canakinumab da FMF tedavisinde etkilidir.



Tel Hashomer tanı kriterleri

Majör kriterler
1. Artrit ve/veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi Amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabada FMF varlığı

* İki majör veya iki majör + iki minör kriter varlığı tanı için yeterlidir.

Amiloidoz

FMF'in en ciddi komplikasyonudur. Amiloidoz, FMF atakları sırasında kanda aşırı yüksek seviyelere ulaşan ve bir akut faz reaktanı olan serum AA'nın, böbreklerde, gastrointestinal traktüste, akciğerlerde, testislerde, tiroid bezinde ve adrenallerde birikmesi ile ortaya çıkar. FMF'de nadiren kardiyak amiloidoz gelişebilir. makroglossi ve amiloid nöropati genellikle FMF amiloidozu ile birlikte görülmez. FMF amiloidozunun en sık görülen bulgusu proteinüridir. Tanı, rektal veya renal biyopsi ile doğrulanır. FMF seyrinde amiloidoz gelişimi için risk faktörleri arasında homozigot M694V mutasyonu, serum AA geninin (AA'yı kodlayan) polimorfizmleri, kolşisin tedavisine uyumsuzluk, erkek cinsiyet yer alır. FMF'de tedavi edilmemiş amiloidozun doğal seyri, genellikle 3-5 yıl içinde ortaya çıkan böbrek yetmezliğidir.